

**DERIVATIVE OF CARBAMOYL TETRAHYDROPYRIDINE**

**Patent number:** JP2001151777  
**Publication date:** 2001-06-05  
**Inventor:** NAKAZATO ATSUO; OKUBO TAKETOSHI; KUMAGAI TOSHIHITO; TOMIZAWA KAZUYUKI  
**Applicant:** TAISHO PHARMA CO LTD  
**Classification:**  
**- international:** C07D487/04; A61K31/519; A61P1/00; A61P5/02; A61P9/10; A61P25/08; A61P29/00; C07D207/34; C07D211/78; C07D473/00  
**- european:**  
**Application number:** JP20000066205 20000310  
**Priority number(s):** JP19990065004 19990311; JP19990185628 19990630; JP19990258353 19990913; JP20000066205 20000310

**Report a data error here**

**Abstract of JP2001151777**

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To provide a compound effective for diseases considered as relating with CRF(Corticotropin Releasing Factor) such as melancholia, anxiety, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, Huntington's chorea, eating disorder, hypertension, digestive system disease, drug dependence, epilepsy, cerebral infarction, cerebral ischemia, cerebral edema, craniocerebral trauma, inflammation, immunity associated diseases or the like, and also provide a synthetic intermediate required for manufacturing the same. **SOLUTION:** The compound is a derivative of carbamoyl tetrahydropyridine expressed by the formula [R1 and R2 are each independently H, a 1-5C alkyl or a phenyl or R1, R2 and the adjacent N atom together form a saturated heterocycle; R3 is H or a 1-5C alkyl; Y1-Y2 is (R4)C=C(R5), (R6)C=N, N=N, (R7)N-CO or N=C(R8); X1, X2 and X3 are each independently H, a halogen atom, a 1-5C alkyl, a 1-5C alkoxy, a 1-5C alkylthio, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, an amino or a 1-5C alkylamino group; R4 and R5 are each independently H or a 1-5C alkyl; R6 is H or a 1-5C alkyl; R7 is H or a 1-5C alkyl, a 1-5C alkoxycarbonylmethyl, a carboxymethyl or a group expressed by the formula CH<sub>2</sub>CONR<sup>11</sup>(R<sup>12</sup>); and R8 is H or a carbamoyl group], or its medically permissible salt and an intermediate for its manufacture.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

(19)日本国特許庁 (J P)

## (12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開2001-151777

(P2001-151777A)

(43)公開日 平成13年6月5日(2001.6.5)

(51)Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テ-マ-ト* (参考)	
C 0 7 D 487/04	1 4 0	C 0 7 D 487/04	1 4 0	4 C 0 5 0
	1 4 3		1 4 3	4 C 0 5 4
	1 4 4		1 4 4	4 C 0 6 9
	1 4 6		1 4 6	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/519		A 6 1 K 31/519		

審査請求 未請求 請求項の数7 OL (全 25 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2000-66205(P2000-66205)

(22)出願日 平成12年3月10日(2000.3.10)

(31)優先権主張番号 特願平11-65004

(32)優先日 平成11年3月11日(1999.3.11)

(33)優先権主張国 日本(J P)

(31)優先権主張番号 特願平11-185628

(32)優先日 平成11年6月30日(1999.6.30)

(33)優先権主張国 日本(J P)

(31)優先権主張番号 特願平11-258353

(32)優先日 平成11年9月13日(1999.9.13)

(33)優先権主張国 日本(J P)

(71)出願人 000002819  
大正製薬株式会社  
東京都豊島区高田3丁目24番1号

(72)発明者 中里 篤郎  
東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内

(72)発明者 大久保 武利  
東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内

(74)代理人 100074114  
弁理士 北川 富造

最終頁に続く

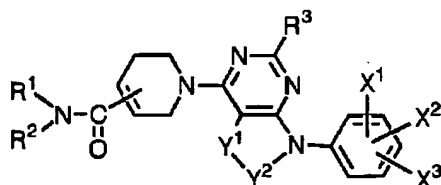
(54)【発明の名称】 カルバモイルテトラヒドロピリジン誘導体

## (57)【要約】

【課題】 CRFが関与すると考えられる疾患、例えばうつ症、不安症、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン舞踏病、摂食障害、高血圧、消化器疾患、薬物依存症、てんかん、脳梗塞、脳虚血、脳浮腫、頭部外傷、炎症、免疫関連疾患等に有効な化合物の提供、及びこの化合物の製造のために必要な合成中間体を提供すること。

【解決手段】 式

【化17】



キル基を示し、Y<sup>1</sup>-Y<sup>2</sup>は(R<sup>4</sup>)C=C(R<sup>5</sup>)、(R<sup>6</sup>)C=N、N=N、(R<sup>7</sup>)N-CO又はN=C(R<sup>8</sup>)を示し、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>及びX<sup>3</sup>は同一又は異なって水素原子、ハロゲン原子、C<sub>1-5</sub>アルキル基、C<sub>1-5</sub>アルコキシ基、C<sub>1-5</sub>アルキルチオ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、アミノ基又はC<sub>1-5</sub>アルキルアミノ基を示す。ここで、R<sup>4</sup>とR<sup>5</sup>は同一又は異なって水素原子又はC<sub>1-5</sub>アルキル基を示し、R<sup>6</sup>は水素原子又はC<sub>1-5</sub>アルキル基を示し、R<sup>7</sup>は水素原子、C<sub>1-5</sub>アルキル基、C<sub>1-5</sub>アルコキシカルボニルメチル基、カルボキシルメチル基又は式CH<sub>2</sub>CONR<sup>11</sup>(R<sup>12</sup>)で示される基を示し、R<sup>8</sup>は水素原子又はカルバモイル基を示す。]で表されるカルバモイルテトラヒドロピリジン誘導体又はその医薬上許容される塩、及びその製造中間体。

〔式中、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は同一又は異なって水素原子、C<sub>1-5</sub>アルキル基若しくはフェニル基を示すか、又はR<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は一緒になって隣接する窒素原子と共に5~8員の飽和ヘテロ環基を示し、R<sup>3</sup>は水素原子又はC<sub>1-5</sub>アル

【従来の技術】CRFは41個のアミノ酸から成るホルモンであり (Science, 213, 1394-1397, 1981; J. Neuro

sci., 7, 88-100, 1987)、ストレスに対する生体反応の中核的役割を果たしていることが示唆されている (Cell. Mol. Neurobiol., 14, 579-588, 1994; Endocrinol., 132, 723-728, 1994; Neuroendocrinol. 61, 445-452, 1995)。CRFは視床下部-下垂体-副腎系を介して末梢の免疫系、交感神経系に作用する経路と中枢神経系において神経伝達物質として機能する2つの経路がある (in Corticotropin Releasing Factor: Basic and Clinical Studies of a Neuropeptide, pp 29-52, 1990)。下垂体除去ラット及び正常ラットにCRFを脳室内投与すると、両ラットで不安様症状が惹起される (Pharmacol. Rev., 43, 425-473, 1991; Brain Res. Rev., 15, 71-100, 1990)。すなわち、CRFは視床下部-下垂体-副腎系に対する関与と中枢神経系において神経伝達物質として機能する経路が考えられる。

【0003】CRFが関与した疾患は、1991年にOwens及びNemeroffの総説 (Pharmacol. Rev., 43, 425-474, 1991) でまとめられている。すなわち、うつ症、不安症、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン舞踏病、摂食障害、高血圧、消化器疾患、薬物依存症、炎症、免疫関連疾患などにCRFが関与している。最近では、てんかん、脳梗塞、脳虚血、脳浮腫、頭部外傷にもCRFが関与していることが報告されていることより (Brain Res. 545, 339-342, 1991; Ann. Neurol. 31, 48-498, 1992; Dev. Brain Res. 91, 245-251, 1996; Brain Res. 744, 166-170, 1997)、CRF受容体拮抗薬はこれら疾患の治療剤としても有用である。

#### 【0004】

【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、うつ症、不安症、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン舞踏病、摂食障害、高血圧、消化器疾患、薬物依存症、てんかん、脳梗塞、脳虚血、脳浮腫、頭部外傷、炎症、免疫関連疾患など、CRFが関与しているとされる疾患の治療剤又は予防剤に有効なCRF拮抗薬を提供することにある。

#### 【0005】

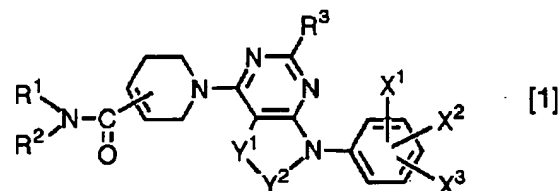
【課題を解決するための手段】本発明者らはカルバモイルテトラヒドロピリジン誘導体について鋭意検討した結果、CRF受容体に高い親和性を示す新規カルバモイルテトラヒドロピリジン誘導体を見出し、更にこの新規カルバモイルテトラヒドロピリジン誘導体合成に必要な合成中間体であるピロロピリミジン誘導体、ピロール誘導体及びカルバモイル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジンを見出し、本発明を完成した。

【0006】以下、本発明を説明する。

【0007】本発明は、下記式〔1〕

【0008】

〔化7〕



【0009】〔式中、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は同一又は異なって水素原子、C<sub>1-5</sub>アルキル基若しくはフェニル基を示すか、又はR<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は一緒になって隣接する窒素原子と共に式

【0010】

〔化8〕



【0011】〔式中、AはCH<sub>2</sub>、NH、N-C<sub>1-5</sub>アルキル、O又はSである。〕で示される5～8員の飽和ヘテロ環基を示し、R<sup>3</sup>は水素原子又はC<sub>1-5</sub>アルキル基を示し、Y<sup>1</sup>-Y<sup>2</sup>は(R<sup>4</sup>)C=C(R<sup>5</sup>)、(R<sup>6</sup>)C=N、N=N、(R<sup>7</sup>)N-CO又はN=C(R<sup>8</sup>)を示し、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>及びX<sup>3</sup>は同一又は異なって水素原子、ハロゲン原子、C<sub>1-5</sub>アルキル基、C<sub>1-5</sub>アルコキシ基、C<sub>1-5</sub>アルキルチオ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、アミノ基又はC<sub>1-5</sub>アルキルアミノ基を示す。ここで、R<sup>4</sup>とR<sup>5</sup>は同一又は異なって水素原子又はC<sub>1-5</sub>アルキル基を示し、R<sup>6</sup>は水素原子又はC<sub>1-5</sub>アルキル基を示し、R<sup>7</sup>は水素原子、C<sub>1-5</sub>アルキル基、C<sub>1-5</sub>アルコキシカルボニルメチル基、カルボキシメチル基又は式CH<sub>2</sub>CONR<sup>11</sup>(R<sup>12</sup>) (式中、R<sup>11</sup>及びR<sup>12</sup>は同一又は異なって水素原子又はC<sub>1-5</sub>アルキル基を示すか、又はR<sup>11</sup>及びR<sup>12</sup>は一緒になって隣接する窒素原子と共に式

【0012】

〔化9〕

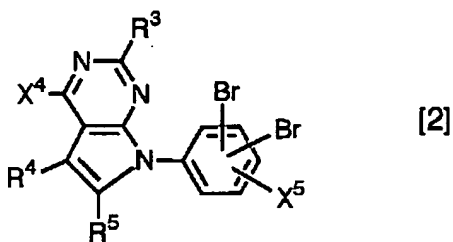


【0013】〔式中、BはCH<sub>2</sub>、NH、N-C<sub>1-5</sub>アルキル、O又はSである。〕で示される5～8員の飽和ヘテロ環基を示す。〕で表されるカルバモイルテトラヒドロピリジン誘導体又はその医薬上許容される塩である。このうち、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>が水素原子である化合物群が好ましく、更にこのうち、R<sup>3</sup>がメチル基であり、Y<sup>1</sup>-Y<sup>2</sup>が(R<sup>4</sup>)C=C(R<sup>5</sup>)であり、R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>が同一又は異なって水素又はメチル基である化合物群がより好ましい。

【0014】また、他の本発明は、下記式〔2〕

【0015】

〔化10〕

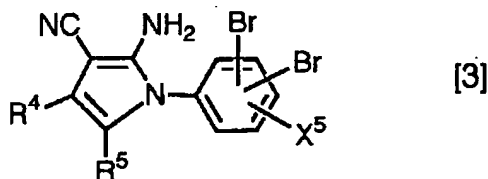


【0016】(式中、 $R^3$ は水素原子又は $C_{1-5}$ アルキル基を示し、 $R^4$ と $R^5$ は同一又は異なって水素原子又は $C_{1-5}$ アルキル基を示し、 $X^4$ は水酸基、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子を示し、 $X^5$ はハロゲン原子、 $C_{1-5}$ アルキル基、 $C_{1-5}$ アルコキシ基、 $C_{1-5}$ アルキルチオ基、トリフルオロメチル基又はトリフルオロメトキシ基を示す。)で表されるピロロピリミジン誘導体である。

【0017】また、他の本発明は、下記式〔3〕

【0018】

【化11】

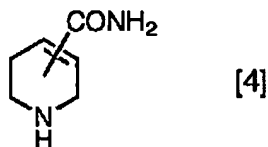


【0019】(式中、 $R^4$ と $R^5$ は同一又は異なって水素原子又は $C_{1-5}$ アルキル基を示し、 $X^5$ はハロゲン原子、 $C_{1-5}$ アルキル基、 $C_{1-5}$ アルコキシ基、 $C_{1-5}$ アルキルチオ基、トリフルオロメチル基又はトリフルオロメトキシ基を示す。)で表されるピロール誘導体である。

【0020】また、他の本発明は、下記式〔4〕

【0021】

【化12】



【0022】で表される4-又は5-カルバモイル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン又はその医薬上許容される塩である。

【0023】本発明の式〔1〕における $(R^2)R^1NCO$ 基の置換位置は4位又は5位である。また、本発明において使用される用語は以下のとおり定義される。 $C_{1-5}$ アルキル基とは直鎖状又は分岐鎖状の炭素原子数1~5個のアルキル基を意味し、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基、シクロプロピルメチル基、ペンチル基、イソペンチル基などが挙げられる。

【0024】飽和ヘテロ環基は、後記の反応式中に示される式(10)の化合物が提供されればいずれの飽和ヘテロ環基であっても合成することが可能であるので特に制

限はないが、環を形成する原子として窒素原子、酸素原子又は硫黄原子を有していてもよい5~8員の飽和ヘテロ環基を意味する。それらは、例えばピロリジノ基、ピペリジノ基、モルホリノ基、チオモルホリノ基、ピペラジノ基、4-メチルピペラジノ基などが挙げられる。

【0025】ハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子である。 $C_{1-5}$ アルコキシ基とは直鎖状又は分岐鎖状の炭素原子数1~5個のアルコキシ基を意味し、例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基などが挙げられる。 $C_{1-5}$ アルキルチオ基とは直鎖状又は分岐鎖状の炭素原子数1~5個のアルキルチオ基を意味し、例えばメチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、ブチルチオ基、イソブチルチオ基、ペンチルチオ基、イソペンチルチオ基などが挙げられる。

【0026】 $C_{1-5}$ アルキルアミノ基とは直鎖状又は分岐鎖状の炭素原子数1~5個のアルキル基の1個又は2個で置換されたアミノ基を意味し、例えばメチルアミノ基、ジメチルアミノ基、エチルアミノ基、ジエチルアミノ基、プロピルアミノ基、ジプロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基などが挙げられる。 $C_{1-5}$ アルコキシカルボニルメチル基とは、直鎖状又は分岐鎖状の炭素原子数1~5個のアルコキシ基で置換されたカルボニルメチル基を意味し、例えばメトキシカルボニルメチル基、エトキシカルボニルメチル基、プロポキシカルボニルメチル基、イソプロポキシカルボニルメチル基、ブトキシカルボニルメチル基、イソブトキシカルボニルメチル基、ペンチルオキシカルボニルメチル基、イソペンチルオキシカルボニルメチル基などが挙げられる。

【0027】式 $CH_2CONR^{11}(R^{12})$ で示される基とは、例えばカルバモイルメチル基、N-メチルカルバモイルメチル基、N,N-ジメチルカルバモイルメチル基、N-エチルカルバモイルメチル基、N,N-ジエチルカルバモイルメチル基、N-プロピルカルバモイルメチル基、N,N-ジプロピルカルバモイルメチル基、N-イソプロピルカルバモイルメチル基、ピロリジノカルボニルメチル基、ピペリジノカルボニルメチル基、モルホリノカルボニルメチル基、ピペラジノカルボニルメチル基などが挙げられる。

【0028】また、本発明における医薬上許容される塩とは、例えば硫酸、塩酸、磷酸などの鉱酸との塩、酢酸、シュウ酸、乳酸、酒石酸、フマル酸、マレイン酸、クエン酸、ベンゼンスルホン酸、メタンスルホン酸などの有機酸との塩などである。

【0029】

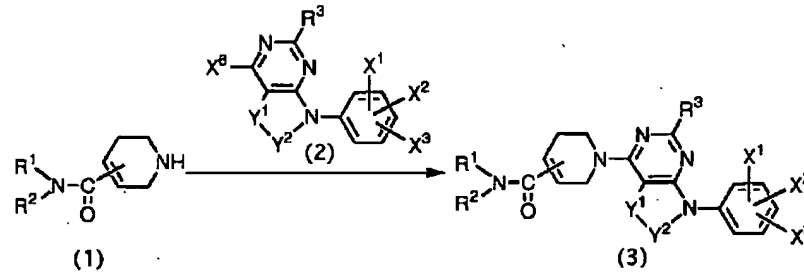
【発明の実施の形態】式〔1〕、〔2〕、〔3〕及び〔4〕の化合物は、以下によって製造することができる(以下の反

応式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $Y^1-Y^2$ 、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ 及び $X^5$ は前記と同意義であり、 $R^9$ と $R^{10}$ は同一又は異なって $C_{1-5}$ アルキル基又はベンジル基を、 $R^{13}$ は $C_{1-5}$ アルキル基を、Bocはtert-ブトキシカルボニル基を、 $X^6$ は塩素原子、臭素原

子、ヨウ素原子、メタンスルホニルオキシ基、ベンゼンスルホニルオキシ基、トルエンスルホニルオキシ基又はトリフルオロメタンスルホニルオキシ基を示す。)

【0030】

【化13】



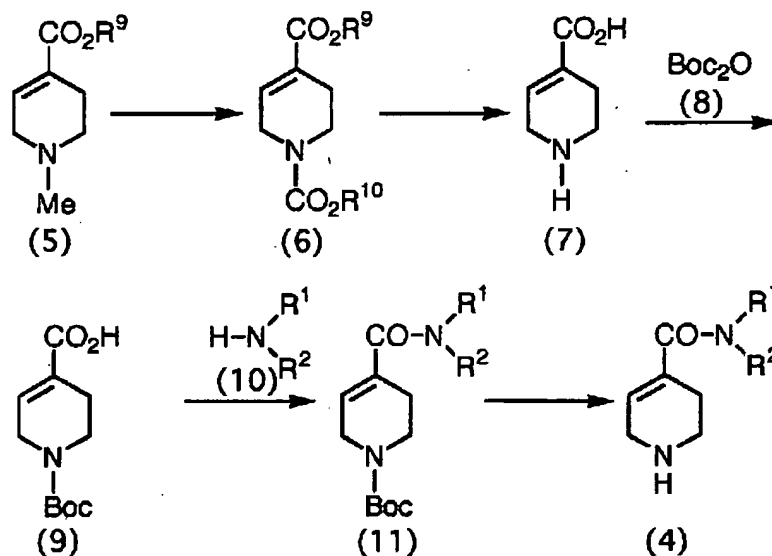
【0031】本発明化合物であるカルバモイルテトラヒドロピリジン誘導体(3)は、4-又は5-カルバモイル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン誘導体(1)を化合物(2)と塩基の存在下又は非存在下、不活性溶媒中反応させることによって得られる。

【0032】ここで塩基とは、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等の有機塩基、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウム等の無機塩基、ナトリウムメトキサイド、ナトリウムエトキサイド、カリウム tert-ブトキサイド等のアルコラート類、ナトリウムアミド、リチウムジイソ

ロピルアミド等の金属アミド類、メチルマグネシウムブロマイド等のグリニヤール試薬類である。不活性溶媒とは、例えばメタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、エチレングリコール等のアルコール類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン等の炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミド等のアミド類、アセトニトリル、水又はこれらの溶媒から選択された混合溶媒等である。

【0033】

【化14】



【0034】4-カルバモイル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン誘導体(4)は、N-メチル-4-アルコキシカルボニル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン(5)のメチル基の変換とそれに続く加水分解によって合成される1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-カルボン酸(7)をN-保護、アミド化、脱N-Bocという一連の操作によって得ることができる。

【0035】ここで、メチル基の変換とはN-メチル基をアルコキシカルボニル基で置換することを示し、例え

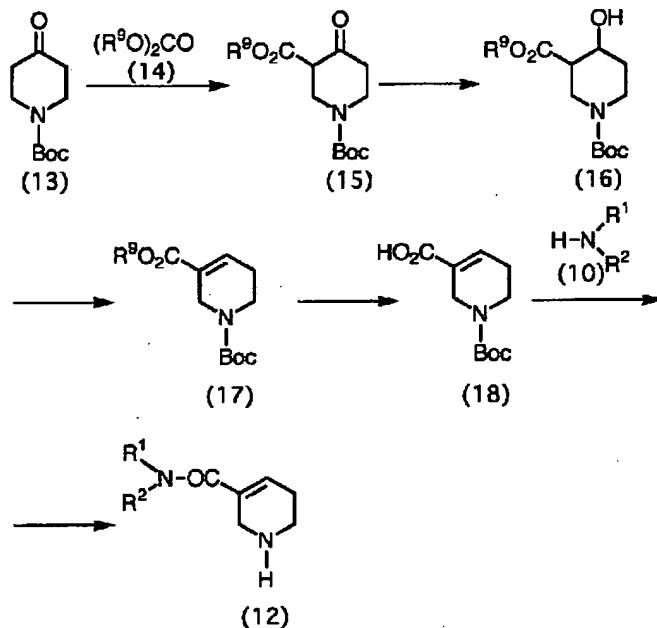
ばクロロ蟻酸エチル、クロロ蟻酸ベンジルなどのハロ蟻酸エステル類とジイソプロピルエチルアミンなどの有機塩基または炭酸カリウムなどの無機塩基の存在下又は非存在下、例えばベンゼン、トルエン、クロロホルム等の不活性溶媒中反応することを示す。加水分解とは化合物(6)のN-置換基の除去とエステル基の加水分解を示し、例えば臭化水素酸などの酸性条件下又は水酸化バリウムなどの塩基性条件下反応することを示す。N-保護とは化合物(7)のNH基をtert-ブトキシカルボニル基

(Boc)で保護することを示し、例えば(Boc)<sub>2</sub>O等を用いる通常の方法でN-Boc化を行うことができる。アミド化とは、例えば酸クロリド又は酸ブロミド等の酸ハライド経由のアミド化、クロロ蟻酸エチル、クロロ蟻酸イソブチル等のハロ蟻酸エステル類を用いた混合酸無水物経由のアミド化、又は1-(3,3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド、ジフェニルホスホリルアジド、シアノリン酸ジエチル又はカルボニルジイミダゾール等の縮合剤を用いた一般的なアミド化を示

す。脱N-Bocとは一般的なBoc基を除去する反応を示し、例えば酢酸エチル、ジクロロメタン、クロロホルム、ジオキサン、水等の不活性溶媒中で、例えばトリフルオロ酢酸、塩化水素又は蟻酸等を反応させることを示す。エステルの加水分解、N-保護及び脱N-BocについてはPROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS, THEODORA W. GREENE and PETER G.M. WU TS著に記載の方法を用いることができる。

【0036】

【化15】



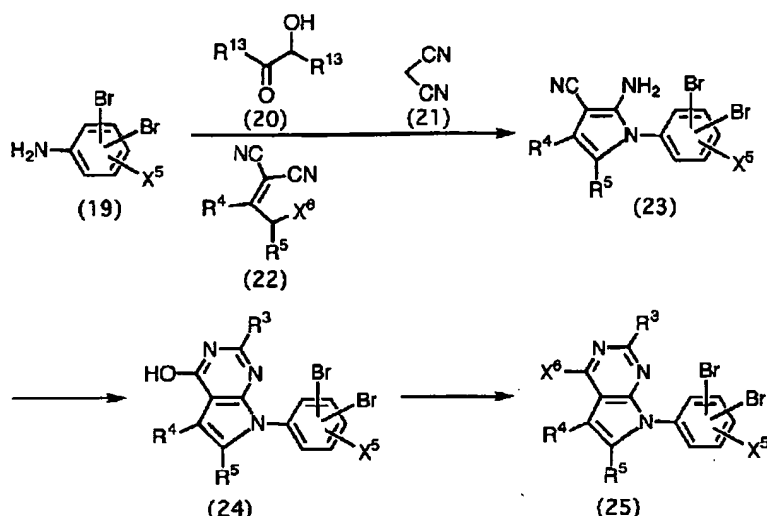
【0037】5-カルバモイル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン誘導体(12)は、N-Boc-4-ピペリドン(13)の炭酸ジアルキルとの縮合反応、還元、水酸基の脱離、続いて加水分解によって誘導されるN-Boc-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-5-カルボン酸(18)より、前記N-Boc-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-カルボン酸(9)から4-カルバモイル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン誘導体(4)への合成法と同様にして得ることができる。

【0038】ここで、炭酸ジアルキルとの縮合とは、例えば水素化ナトリウム、水素化カリウム等の無機塩基、ナトリウムメトキไซด์、ナトリウムエトキไซด์、カリウム tert-ブトキไซด์等のアルコラート類、ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド等の金属アミド類等の塩基の存在下、例えばメタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、エチレングリコール等のアルコール類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン等の炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミド等のアミド類等の不活性溶媒中で、例えば炭酸ジメチル、炭酸ジエチル等の炭酸ジアルキル類と反応することを示す。還元とは、一般的なケトンの

アルコールへの還元を示し、例えば水素化ホウ素ナトリウム等の無機還元剤による還元、或いはパラジウム/カーボン、酸化白金等を用いた水素添加による還元等を示す。水酸基の脱離とは化合物(16)の水酸基を脱離基に変換して反応することを示し、例えば塩化チオニル、トリフェニルホスフィン-四臭化炭素等によるハロゲン化、例えばアセチルクロリド等によるアシル化或いは例えばメタンスルホンクロリド、ベンゼンスルホンクロリド、トルエンスルホンクロリド又はトリフルオロメタンスルホン酸無水物等によるスルホン化の後、例えば1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン又はピリジン等の塩基処理により脱離反応することを示す。加水分解とは、通常のエステルの加水分解を示し、例えば水酸化ナトリウム又は水酸化カリウム等の塩基を用い、例えばアルコール、水等の不活性溶媒中で反応することを示す。エステルの加水分解についてはPROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS, THEODORA W. GREENE and PETER G. M. WUTS著に記載の方法を用いることができる。

【0039】

【化16】



【0040】本発明化合物であるピロール誘導体(23)は、アニリン誘導体(19)と化合物(20)を、例えばp-トルエンスルホン酸、塩化水素又は塩化亜鉛等の有機酸、無機酸又はLewis酸の存在下、例えばトルエンなどの炭化水素系の溶媒中共沸脱水条件下反応し、この反応混合物にマロノニトリル(21)を加え、共沸脱水条件下、或いは150～250℃に加熱し溶媒を留去しながら反応することによって得ることができる。又、ピロール誘導体(23)は、アニリン誘導体(19)とエチリデンマロノニトリル誘導体(22)を、不活性溶媒中又は無溶媒で塩基の存在下又は非存在下、室温から250℃の温度範囲で反応することによっても得ることができる。ここで不活性溶媒とは、例えばエタノール、イソプロピルアルコール等のアルコール類、トルエン、ベンゼン等の炭化水素類、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類を示し、塩基とは、例えば水素化ナトリウム、炭酸カリウム等の無機塩基、ピリジン、N-メチルモルホリン、トリエチルアミン等の有機塩基である。

【0041】また、ピロール誘導体(23)を、例えば無水酢酸などの酸無水物等を、例えば酢酸等の不活性溶媒中、氷冷下～150℃の温度で反応後、例えば燐酸等の無機酸で氷冷下～150℃の温度にて処理することによって、本発明化合物であるピロロピリミジン誘導体(24)を得ることができる。さらに、ピロロピリミジン誘導体(24)を、例えばオキシ塩化リンなどのハロゲン化剤と、室温から150℃の温度にて反応することにより、本発明化合物である誘導体(25)に導くことができる。

【0042】本発明の化合物は、CRFが関与しているとされる疾患の治療剤又は予防剤として有用である。この目的のためには、本発明の化合物を常用の増量剤、結合剤、崩壊剤、pH調節剤、溶解剤などを添加し、常用の製剤技術によって錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、粉剤、液剤、乳剤、懸濁剤、注射剤などに調製することができる。本発明の化合物は、成人の患者に対して0.

1～500mg/日を1日1回又は数回に分けて経口又は非経口で投与することができる。この投与量は疾患の種類、患者の年齢、体重、症状により適宜増減することができる。

#### 【0043】

【発明の効果】本発明により、CRF受容体に高い親和性を示す化合物が提供された。これらの化合物はCRFが関与すると考えられる疾患、例えばうつ症、不安症、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン舞踏病、摂食障害、高血圧、消化器疾患、薬物依存症、てんかん、脳梗塞、脳虚血、脳浮腫、頭部外傷、炎症、免疫関連疾患等に有効である。

#### 【0044】

【実施例】以下に実施例及び試験例を示し、本発明を具体的に説明する。

##### 実施例1

4-(4-カルバモイル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-イル)-2,5-ジメチル-7-(4-イソプロピル-2-メチルチオフェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジンの合成

1) エチル 1-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-カルボキシラート108.9gとジイソプロピルエチルアミン41.6gをベンゼン640mlに溶解し、クロロ酢酸エチル279.1gを70分かけて滴下した。30分間加熱還流後、反応溶液を室温まで冷却し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注いだ。この反応混合物を酢酸エチルにて抽出し、抽出液を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン-酢酸エチル=7:1)にて精製し、油状のエチル 1-エトキシカルボニル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-カルボキシラート104.4gを得た。

【0045】2) エチル 1-エトキシカルボニル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-カルボキシラート104.4gに47%臭化水素酸1500gを加



え、100時間加熱還流した。反応溶液を減圧下濃縮し、粗の1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-カルボン酸 臭化水素酸塩を得た。得られた粗の1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-カルボン酸 臭化水素酸塩をジオキサン0.48 lと2Mの水酸化ナトリウム水溶液0.48 lの混合溶液に溶解し、二炭酸tert-ブチル105.2 gを加え、室温で一晩攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮後、1Mの硫酸水素カリウム水溶液1.4 lを注ぎ、析出した1-tert-ブトキシカルボニル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-カルボン酸の結晶100.5 gを回収した。

【0046】3) 1-tert-ブトキシカルボニル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-カルボン酸20.0 gをクロロホルム400 mlとジメチルホルムアミド100 mlの混合溶液に溶解し、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物14.2 gと1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩17.7 gを加え室温にて40分間攪拌した。反応溶液を氷冷し、28%アンモニア水溶液5.6 mlを加え、6時間攪拌した。反応溶液を室温まで昇温後、減圧下濃縮し、5%硫酸水素カリウム水溶液を注いだ。反応混合物を酢酸エチルにて抽出し、抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を分別後、母液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン-酢酸エチル=1:2)にて精製し、1-tert-ブトキシカルボニル-4-カルバモイル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン5.1 gの結晶を得た。

【0047】4) 1-tert-ブトキシカルボニル-4-カルバモイル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン3.7 gをクロロホルム20 mlに溶解し、トリフルオロ酢酸13 mlを加え室温にて1時間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮し、粗の4-カルバモイル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン トリフルオロ酢酸塩4.1 gの結晶を得た。粗の4-カルバモイル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン トリフルオロ酢酸塩を酢酸エチルに溶解し、塩化水素を吹き込んだ後減圧下濃縮し、4-カルバモイル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン塩酸塩の結晶を得た。m. p. 243-245°C

【0048】4-カルバモイル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン 塩酸塩を飽和炭酸水素に溶解し、クロロホルムにて抽出後、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、乾燥剤を分別後、母液を減圧下濃縮しフリー体の4-カルバモイル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジンの結晶を得た。m. p. 104-106°C

【0049】5) 4-カルバモイル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン トリフルオロ酢酸塩0.25 gと4-クロロ-2,5-ジメチル-7-(イソプロピル-2-メチルチオフェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピ

リミジン0.35 gをエタノール4 mlに溶解し、ジイソプロピルエチルアミン0.39 gを加え、7.5時間加熱還流後、反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注いだ。反応混合物を酢酸エチルにて抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を分別後、母液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:クロロホルム-メタノール=60:1)にて精製し、酢酸エチル-ジエチルエーテル混合溶媒中結晶化させ、4-(4-カルバモイル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-イル)-2,5-ジメチル-7-(4-イソプロピル-2-メチルチオフェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン0.17 gを得た。

【0050】本化合物及び同様にして得た化合物の構造と物性データを表1に記した。

#### 【0051】実施例2

4-(5-カルバモイル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-イル)-7-(4-イソプロピル-2-メチルチオフェニル)-2,5,6-トリメチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジンの合成

1) 油性の水素化ナトリウム6.2 gをヘキサンで2回洗浄後、テトラヒドロフラン30 mlに懸濁し、少量の油性の水素化カリウムと炭酸ジエチル14.8 gを加え、加熱還流しながら1-tert-ブトキシカルボニル-4-ビペリドン10.0 gのテトラヒドロフラン溶液を10分間で滴下した。さらに5.5時間加熱還流後、反応溶液を氷冷し、0.8Mの硫酸水素カリウム水溶液200 mlを注いだ。反応混合物を酢酸エチルにて抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を分別後、母液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン-酢酸エチル=15:1~4:1)にて精製し1-tert-ブトキシカルボニル-3-エトキシカルボニル-4-ビペリドン11.9 gの結晶を得た。

【0052】2) 1-tert-ブトキシカルボニル-3-エトキシカルボニル-4-ビペリドン6.1 gをエタノール60 mlに溶解し、酸化白金100 mgを加え、水素雰囲気下室温で2時間攪拌した。セライトで酸化白金を分別後、母液を減圧下濃縮し、粗の1-tert-ブトキシカルボニル-3-エトキシカルボニル-4-ヒドロキシビペリジンを得た。ここで得た粗の1-tert-ブトキシカルボニル-3-エトキシカルボニル-4-ヒドロキシビペリジンをクロロホルム100 mlに溶解し、トリエチルアミン11.4 gと4-ジメチルアミノピリジン0.55 gを加えた後、氷冷下メタンスルホンクロリド6.2 gを滴下し、室温で5.5時間攪拌した。反応溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を分別後、母液を減圧下濃縮し、粗の1-tert-ブトキシカルボニル-3-エトキシカルボニルビペリジン-4-イ

ルメタンスルホナートを得た。ここで得た粗の1-tert-ブトキシカルボニル-3-エトキシカルボニルピペリジン-4-イルメタンスルホナートをベンゼン50mlに溶解し、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン3.4gを加え、30分間加熱還流した。室温まで冷却後、反応溶液を5%硫酸水素カリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル=10:1~6:1）にて精製し、油状の1-tert-ブトキシカルボニル-5-エトキシカルボニル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン5.3gを得た。

【0053】3) N-Boc-5-エトキシカルボニル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン2.5gをエタノール5mlに溶解し、1Mの水酸化ナトリウム水溶液10mlを加え室温で4時間攪拌後、反応溶液に5%硫酸水素カリウム水溶液を加え溶液を酸性にした。反応混合物を酢酸エチルにて抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、粗の1-tert-ブトキシカルボニル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-5-カルボン酸の結晶を得た。ここで得た1-tert-ブトキシカルボニル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-5-カルボン酸をクロロホルム15mlとジメチルホルムアミド2mlの混合溶液に溶解し、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物1.6gと1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩2.0gを加え室温にて30分間攪拌後、反応溶液を氷冷し、28%アンモニア水溶液0.64mlを加え1時間攪拌した。反応溶液を室温まで昇温後、減圧下濃縮し、5%硫酸水素カリウム水溶液を注いだ。反応混合物を酢酸エチルにて抽出し、抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル=1:2）にて精製し、1-tert-ブトキシカルボニル-5-カルバモイル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン1.4gの結晶を得た。

【0054】4) 1-tert-ブトキシカルボニル-5-カルバモイル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン1.1gをクロロホルム4.0mlに溶解し、トリフルオロ酢酸4.0mlを加え室温にて30分間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮し、粗の5-カルバモイル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジントリフルオロ酢酸塩1.4gのアモルファスを得た。粗の5-カルバモイル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジントリフルオロ酢酸塩を酢酸エチルに溶解し、塩化水素を吹き込んだ後減圧下濃縮し、5-カルバモイル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン塩酸塩の結晶を得た。m. p. 27

0-272℃

【0055】5-カルバモイル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン塩酸塩を飽和炭酸水素に溶解し、クロロホルムにて抽出後、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮しフリー体の5-カルバモイル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジンの結晶を得た。m. p. 122-124℃

【0056】5) 5-カルバモイル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジントリフルオロ酢酸塩0.27gと4-クロロ-7-(4-イソプロピル-2-メチルチオフェニル)-2,5,6-トリメチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン0.36gをエタノール4mlに溶解し、ジイソプロピルエチルアミン0.39gを加え8.5時間加熱還流した後、反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注いだ。反応混合物を酢酸エチルにて抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：クロロホルム-メタノール=60:1）にて精製し、酢酸エチル-ジエチルエーテル混合溶媒中結晶化させ、4-(5-カルバモイル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-イル)-7-(4-イソプロピル-2-メチルチオフェニル)-2,5,6-トリメチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン0.12gを得た。

【0057】本化合物及び同様にして得た化合物の構造と物性データを表1に記した。

#### 【0058】実施例3

2-[6-(4-カルバモイル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-イル)-2-メチル-8-オキソ-9-(4-イソプロピル-2-メチルチオフェニル)-8,9-ジヒドロプリン-7-イル]-アセタミドの合成  
1) 6-クロロ-9-(4-イソプロピル-2-メチルチオフェニル)-2-メチル-8,9-ジヒドロプリン-8-オン0.70gをジメチルホルムアミド5mlに溶解し、氷冷下油性の水素化ナトリウム80mgを加え40分間攪拌後、ブromo酢酸エチルエステル0.39gを加え、室温に昇温後さらに20分間攪拌し、水を注いだ。反応混合物を酢酸エチルにて抽出後、抽出液を飽和食塩水にて洗浄し無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル=4:1）にて精製し、油状のエチル 2-[6-クロロ-2-メチル-8-オキソ-9-(4-イソプロピル-2-メチルチオフェニル)-8,9-ジヒドロプリン-7-イル]アセタート0.85gを得た。

【0059】2) エチル 2-[6-クロロ-2-メチル-8-オキソ-9-(4-イソプロピル-2-メチルチオフェニル)-8,9-ジヒドロプリン-7-イル]アセタート0.83gをメタノール3mlと水1mlの混合溶液に溶解後、水酸化ナトリウム80mgを加え、室

温で30分間攪拌した。反応溶液を水を注ぎ、反応混合物をクロロホルムにて抽出後、抽出液を無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：クロロホルム-メタノール=8:1）にて精製し、油状の2-[6-クロロ-2-メチル-8-オキソ-9-(4-イソプロピル-2-メチルチオフェニル)-8,9-ジヒドロプリン-7-イル]酢酸0.47gを得た。

【0060】3) 2-[6-クロロ-2-メチル-8-オキソ-9-(4-イソプロピル-2-メチルチオフェニル)-8,9-ジヒドロプリン-7-イル]酢酸0.47gをテトラヒドロフラン4mlに溶解し、-15℃に冷却後、N-メチルモルホリン0.14gとクロロ酢酸イソブチル0.19gを加え5分間攪拌後、28%アンモニア水溶液0.085mlを加え室温まで昇温後一晩攪拌し、水を注いだ。反応混合物を酢酸エチルにて抽出後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：クロロホルム-メタノール=50:1）にて精製し、油状の2-[6-クロロ-2-メチル-8-オキソ-9-(4-イソプロピル-2-

メチルチオフェニル)-8,9-ジヒドロプリン-7-イル]アセタミド0.41gを得た。

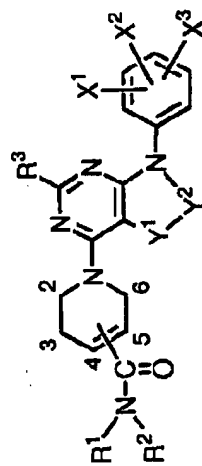
【0061】4) 5-カルバモイル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン 塩酸塩0.16gと2-[6-クロロ-2-メチル-8-オキソ-9-(4-イソプロピル-2-メチルチオフェニル)-8,9-ジヒドロプリン-7-イル]アセタミド0.40gとジイソプロピルエチルアミン0.38gをエタノール4mlに溶解し、水を数滴加えた後、17時間加熱還流した。反応溶液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：クロロホルム-メタノール=7:1）にて精製後、酢酸エチルにて結晶化させ、2-[6-(4-カルバモイル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-イル)-2-メチル-8-オキソ-9-(4-イソプロピル-2-メチルチオフェニル)-8,9-ジヒドロプリン-7-イル]-アセタミド0.22gを得た。

【0062】本化合物及び同様にして得た化合物の構造と物性データを表1に記した。

【0063】

【表1】

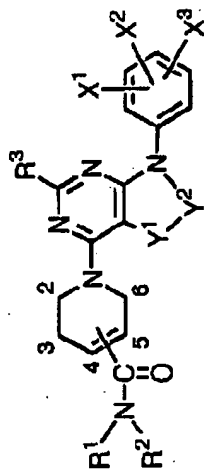
表 1



Com. No.	Exp. No.	R <sup>1</sup> R <sup>2</sup> NCO	Y <sup>1</sup> -Y <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	X <sup>1</sup>	X <sup>2</sup>	X <sup>3</sup>	m. p. (°C) (結晶化溶媒)
01	1	4-H <sub>2</sub> NCO	(Me)C=C(Me)	Me	2-SMe	4-1-Pr	H	211-213 (AcOEt-Et <sub>2</sub> O)
02	1	4-H <sub>2</sub> NCO	(Me)C=C(Me)	Me	2-Br	4-1-Pr	H	224-226 (Hexane-AcOEt)
03	1	4-H <sub>2</sub> NCO	(Me)C=C(Me)	Me	2-Me	4-Me	6-Me	212-213 (Hexane-AcOEt)
04	2	5-H <sub>2</sub> NCO	(Me)C=C(Me)	Me	2-SMe	4-1-Pr	H	147-149 (Et <sub>2</sub> O)
05	2	5-H <sub>2</sub> NCO	(Me)C=C(Me)	Me	2-Br	4-1-Pr	H	130-132 (Et <sub>2</sub> O)
06 <sup>*,2</sup>	2	5-H <sub>2</sub> NCO	(Me)C=C(Me)	Me	2-Me	4-Me	6-Me	189-192 (AcOEt)
07	1	4-H <sub>2</sub> NCO	(Me)C=C(H)	Me	2-SMe	4-1-Pr	H	194-195 (AcOEt-Et <sub>2</sub> O)
08	1	4-H <sub>2</sub> NCO	(Me)C=C(H)	Me	2-Br	4-1-Pr	H	145-147 (Hexane-AcOEt)
09	1	4-H <sub>2</sub> NCO	(Me)C=C(H)	Me	2-Me	4-Me	6-Me	208-209 (Hexane-AcOEt)
10	2	5-H <sub>2</sub> NCO	(Me)C=C(H)	Me	2-SMe	4-1-Pr	H	212-214 (Et <sub>2</sub> O)
11	2	5-H <sub>2</sub> NCO	(Me)C=C(H)	Me	2-Br	4-1-Pr	H	190-192 (Hexane-AcOEt)
12	2	5-H <sub>2</sub> NCO	(Me)C=C(H)	Me	2-Me	4-Me	6-Me	183-184 (Hexane-AcOEt)
13	1	4-H <sub>2</sub> NCO	(Et)C=C(Et)	Me	2-Me	4-Me	6-Me	157-159 (Hexane-AcOEt)
14	2	5-H <sub>2</sub> NCO	(Et)C=C(Et)	Me	2-Me	4-Me	6-Me	180-181 (Hexane-AcOEt)
15	1	4-H <sub>2</sub> NCO	(Et)C=N	Me	2-Cl	4-Cl	6-Cl	231-232 (Hexane-AcOEt)
16	2	5-H <sub>2</sub> NCO	(Et)C=N	Me	2-Cl	4-Cl	6-Cl	189-190 (Hexane-AcOEt)
17	1	4-H <sub>2</sub> NCO	(H)N-C(O)	Me	2-SMe	4-1-Pr	H	202-204 (Et <sub>2</sub> O)
18	1	4-H <sub>2</sub> NCO	(H)N-C(O)	Me	2-Br	4-1-Pr	H	283-285 (Et <sub>2</sub> O)

【表2】

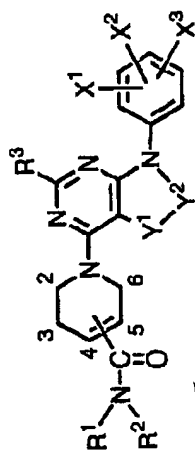
表 1 \*1 (続き)



Com. No.	Exp. No.	R <sup>1</sup> R <sup>2</sup> NCO	Y <sup>1</sup> -Y <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	X <sup>1</sup>	X <sup>2</sup>	X <sup>3</sup>	m. p. (°C) (結晶化溶媒)
19	1	4-H <sub>2</sub> NCO	(H)N-C(O)	Me	2-Me	4-Me	4-Me	300-302 (Et <sub>2</sub> O)
20	2	5-H <sub>2</sub> NCO	(H)N-C(O)	Me	2-SMe	4-i-Pr	H	253-255 (Et <sub>2</sub> O)
21	2	5-H <sub>2</sub> NCO	(H)N-C(O)	Me	2-Br	4-i-Pr	H	205-207 (Et <sub>2</sub> O)
22	2	5-H <sub>2</sub> NCO	(H)N-C(O)	Me	2-Me	4-Me	4-Me	257-259 (Et <sub>2</sub> O)
23	3	4-H <sub>2</sub> NCO	(Me)N-C(O)	Me	2-SMe	4-i-Pr	H	146-148 (Hexane-AcOEt)
24	3	4-H <sub>2</sub> NCO	(Me)N-C(O)	Me	2-Br	4-i-Pr	H	211-213 (Hexane-AcOEt)
25	3	4-H <sub>2</sub> NCO	(Me)N-C(O)	Me	2-Me	4-Me	4-Me	224-226 (Hexane-AcOEt)
26	3	5-H <sub>2</sub> NCO	(Me)N-C(O)	Me	2-SMe	4-i-Pr	H	179-181 (Et <sub>2</sub> O)
27	3	5-H <sub>2</sub> NCO	(Me)N-C(O)	Me	2-Br	4-i-Pr	H	210-211 (Et <sub>2</sub> O)
28	3	5-H <sub>2</sub> NCO	(Me)N-C(O)	Me	2-Me	4-Me	4-Me	220-221 (Et <sub>2</sub> O)
29	3	4-H <sub>2</sub> NCO	(Et)N-C(O)	Me	2-SMe	4-i-Pr	H	209-211 (Hexane-AcOEt)
30	3	4-H <sub>2</sub> NCO	(Et)N-C(O)	Me	2-Br	4-i-Pr	H	173-175 (Hexane-AcOEt)
31	3	4-H <sub>2</sub> NCO	(Et)N-C(O)	Me	2-Me	4-Me	4-Me	244-246 (Hexane-AcOEt)
32	3	5-H <sub>2</sub> NCO	(Et)N-C(O)	Me	2-SMe	4-i-Pr	H	124-126 (Et <sub>2</sub> O)
33	3	5-H <sub>2</sub> NCO	(Et)N-C(O)	Me	2-Br	4-i-Pr	H	186-187 (Et <sub>2</sub> O)
34	3	5-H <sub>2</sub> NCO	(Et)N-C(O)	Me	2-Me	4-Me	4-Me	207-209 (Et <sub>2</sub> O)
35	3	4-H <sub>2</sub> NCO	(H <sub>2</sub> NOCCH <sub>2</sub> )N-C(O)	Me	2-SMe	4-i-Pr	H	249-251 (AcOEt)
36	1	4-H <sub>2</sub> NCO	N=C(H)	Me	2-SMe	4-i-Pr	H	145-147 (Et <sub>2</sub> O)

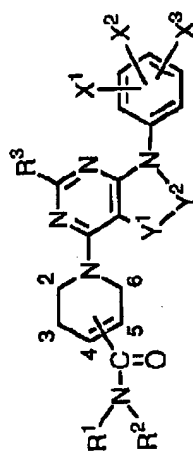
【表3】

【0065】

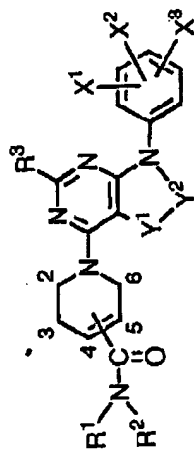
表 1<sup>\*)</sup> (続き)

Com. No.	Exp. No.	R <sup>1</sup> R <sup>2</sup> NCO	Y <sup>1</sup> -Y <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	X <sup>1</sup>	X <sup>2</sup>	X <sup>3</sup>	m. p. (°C) (結晶化溶媒)
37	1	4-H <sub>2</sub> NCO	N=C(CONH <sub>2</sub> )	Me	2-SMe	4-1-Pr	H	232-234 (Hexane-AcOEt)
38	1	4-H <sub>2</sub> NCO	N=N	Me	2-SMe	4-1-Pr	H	198-199 (AcOEt-Et <sub>2</sub> O)
39	1	4-H <sub>2</sub> NCO	(Me)C=C(Me)	Me	2-Br	4-Br	6-Cl	152-154 (Et <sub>2</sub> O)
40	1	4-H <sub>2</sub> NCO	(Me)C=C(Me)	Me	2-Cl	4-Br	6-Me	158-160 (Et <sub>2</sub> O)
41	1	4-H <sub>2</sub> NCO	(Me)C=C(Me)	Me	2-Br	4-Br	6-Me	157-159 (Et <sub>2</sub> O)
42	1	4-H <sub>2</sub> NCO	(Me)C=C(Me)	Me	2-Me	4-Br	6-Me	166-168 (Et <sub>2</sub> O)
43	1	4-H <sub>2</sub> NCO	(Me)C=C(Me)	Me	2-Cl	4-Cl	6-Cl	226-228 (Et <sub>2</sub> O)
44	1	4-H <sub>2</sub> NCO	(Me)C=C(Me)	Me	2-Br	4-Br	6-Br	153-155 (Et <sub>2</sub> O)
45	1	4-H <sub>2</sub> NCO	(Me)C=C(Me)	Me	2-Cl	4-OMe	6-OMe	143-145 (Et <sub>2</sub> O)
46	1	4-H <sub>2</sub> NCO	(Me)C=C(Me)	Me	2-Cl	4-Br	6-Cl	146-148 (Hexane-AcOEt)
47	1	4-H <sub>2</sub> NCO	(Me)C=C(Me)	Me	2-Br	4-Br	6-H	245-247 (Hexane-AcOEt)
48	1	4-H <sub>2</sub> NCO	(Me)C=C(Me)	Me	2-Cl	4-Br	6-H	227-229 (Et <sub>2</sub> O)
49	1	4-H <sub>2</sub> NCO	(Me)C=C(Me)	Me	2-Br	4-Cl	6-H	224-226 (Et <sub>2</sub> O)
50	1	4-H <sub>2</sub> NCO	(Me)C=C(Me)	Me	2-Br	4-1-Pr	6-Br	156-158 (Hexane-AcOEt)
51	1	4-H <sub>2</sub> NCO	(Me)C=C(Me)	Me	2-Br	4-Br	6-SMe	161-163 (Hexane-AcOEt)
52	1	4-H <sub>2</sub> NCO	(Me)C=C(Me)	Me	2-Br	4-Br	6-F	145-147 (Hexane-AcOEt)
53	1	4-H <sub>2</sub> NCO	(Me)C=C(Me)	Me	2-Br	4-CF <sub>3</sub>	6-Br	229-231 (Hexane-AcOEt)
54	1	4-MeHNCO	(Me)C=C(Me)	Me	2-Br	4-CF <sub>3</sub>	6-Br	75-77 <sup>*)</sup>

表 1\*1 (続き)



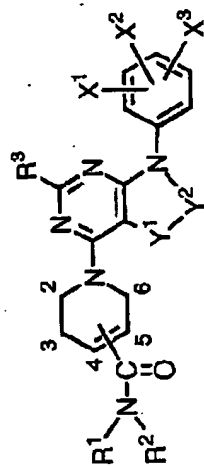
Com. No.	Exp. No.	R <sup>1</sup> R <sup>2</sup> NCO	Y <sup>1</sup> -Y <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	X <sup>1</sup>	X <sup>2</sup>	X <sup>3</sup>	m. p. (°C) (結晶化溶媒)
55	1	4-P r HNCO	(Me)C=C(Me)	Me	2-Br	4-CF <sub>3</sub>	6-Br	アモルファス <sup>*4</sup>
56	1	4-P h HNCO	(Me)C=C(Me)	Me	2-Br	4-CF <sub>3</sub>	6-Br	アモルファス <sup>*5</sup>
57	1	4-Me <sub>2</sub> NCO	(Me)C=C(Me)	Me	2-Br	4-CF <sub>3</sub>	6-Br	アモルファス <sup>*6</sup>
58	1	4-pyrrolidinoCO	(Me)C=C(Me)	Me	2-Br	4-CF <sub>3</sub>	6-Br	アモルファス <sup>*7</sup>
59	1	4-morpholinoCO	(Me)C=C(Me)	Me	2-Br	4-CF <sub>3</sub>	6-Br	アモルファス <sup>*8</sup>
60	1	4-H <sub>2</sub> NCO	(Me)C=C(Me)	Me	2-Me	4-OMe	6-Me	217-219 (IPE)
61	1	4-H <sub>2</sub> NCO	(Me)C=C(Me)	Me	2-Cl	4-Cl	6-Me	141-143 (IPE)
62	1	4-H <sub>2</sub> NCO	(Me)C=C(Me)	Me	2-Cl	4-CF <sub>3</sub>	6-Cl	150-152 (IPE)
63	1	4-H <sub>2</sub> NCO	(Me)C=C(Me)	Me	2-Br	4-Br	6-OMe	176-178 (Et <sub>2</sub> O)
64	2	5-H <sub>2</sub> NCO	(Me)C=C(Me)	Me	2-Br	4-Br	6-Cl	150-152 (Et <sub>2</sub> O)
65	2	5-H <sub>2</sub> NCO	(Me)C=C(Me)	Me	2-Cl	4-Br	6-Me	143-145 (Et <sub>2</sub> O)
66	2	5-H <sub>2</sub> NCO	(Me)C=C(Me)	Me	2-Br	4-Br	6-Me	144-146 (Et <sub>2</sub> O)
67	2	5-H <sub>2</sub> NCO	(Me)C=C(Me)	Me	2-Me	4-Br	6-Me	138-140 (Et <sub>2</sub> O)
68	2	5-H <sub>2</sub> NCO	(Me)C=C(Me)	Me	2-Cl	4-Cl	6-Cl	148-150 (Et <sub>2</sub> O)
69	2	5-H <sub>2</sub> NCO	(Me)C=C(Me)	Me	2-Br	4-Br	6-Br	150-152 (Et <sub>2</sub> O)
70	2	5-H <sub>2</sub> NCO	(Me)C=C(Me)	Me	2-Cl	4-OMe	6-OMe	145-147 (Et <sub>2</sub> O)
71	2	5-H <sub>2</sub> NCO	(Me)C=C(Me)	Me	2-Cl	4-Br	6-Cl	148-150 (Hexane-AcOEt)
72	2	5-H <sub>2</sub> NCO	(Me)C=C(Me)	Me	2-Br	4-Br	6-H	194-196 (Hexane-AcOEt)

表 1<sup>\*)</sup> (続き)

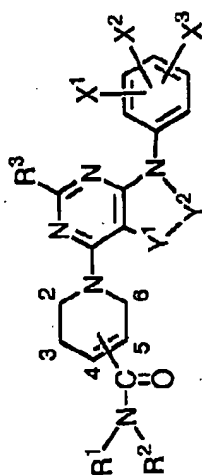
Com. No.	Exp. No.	R <sup>1</sup> R <sup>2</sup> NCO	Y <sup>1</sup> -Y <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	X <sup>1</sup>	X <sup>2</sup>	X <sup>3</sup>	m. p. (°C) (結晶化溶媒)
73	2	5-H <sub>2</sub> NCO	(Me)C=C(Me)	Me	2-Cl	4-Br	6-H	165-167 (Et <sub>2</sub> O)
74	2	5-H <sub>2</sub> NCO	(Me)C=C(Me)	Me	2-Br	4-Cl	6-H	187-189 (Et <sub>2</sub> O)
75	2	5-H <sub>2</sub> NCO	(Me)C=C(Me)	Me	2-Br	4-IPr	6-Br	264-266 (Hexane-AcOEt)
76	2	5-H <sub>2</sub> NCO	(Me)C=C(Me)	Me	2-Br	4-Br	6-SMe	214-216 (Hexane-AcOEt)
77	2	5-H <sub>2</sub> NCO	(Me)C=C(Me)	Me	2-Br	4-Br	6-F	142-144 (Hexane-AcOEt)
78	2	5-H <sub>2</sub> NCO	(Me)C=C(Me)	Me	2-Br	4-CF <sub>3</sub>	6-Br	215-217 (Hexane-AcOEt)
79	2	5-MeHNCO	(Me)C=C(Me)	Me	2-Br	4-CF <sub>3</sub>	6-Br	777777 <sup>*)</sup>
80	2	5-PrHNCO	(Me)C=C(Me)	Me	2-Br	4-CF <sub>3</sub>	6-Br	777777 <sup>*)</sup>
81	2	5-PhHNCO	(Me)C=C(Me)	Me	2-Br	4-CF <sub>3</sub>	6-Br	777777 <sup>*)</sup>
82	2	5-Me <sub>2</sub> NCO	(Me)C=C(Me)	Me	2-Br	4-CF <sub>3</sub>	6-Br	777777 <sup>*)</sup>
83	2	5-pyrrolidinoCO	(Me)C=C(Me)	Me	2-Br	4-CF <sub>3</sub>	6-Br	777777 <sup>*)</sup>
84	2	5-morpholinoCO	(Me)C=C(Me)	Me	2-Br	4-CF <sub>3</sub>	6-Br	777777 <sup>*)</sup>
85	2	5-H <sub>2</sub> NCO	(Me)C=C(Me)	Me	2-Me	4-OMe	6-Me	777777 <sup>*)</sup>
86	2	5-H <sub>2</sub> NCO	(Me)C=C(Me)	Me	2-Cl	4-Cl	6-Me	777777 <sup>*)</sup>
87	2	5-H <sub>2</sub> NCO	(Me)C=C(Me)	Me	2-Cl	4-CF <sub>3</sub>	6-Cl	216-218 (Et <sub>2</sub> O)
88	2	5-H <sub>2</sub> NCO	(Me)C=C(Me)	Me	2-Br	4-Br	6-OMe	230-232 (Et <sub>2</sub> O)
89	1	4-H <sub>2</sub> NCO	(Me)C=C(H)	Me	2-Br	4-Br	6-Cl	218-220 (AcOEt)
90	1	4-H <sub>2</sub> NCO	(Me)C=C(H)	Me	2-Cl	4-Br	6-Me	204-206 (AcOEt)



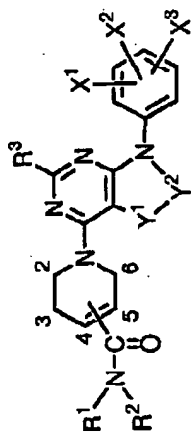
表 1' (続 查)



Com. No.	Exp. No.	R <sup>1</sup> R <sup>2</sup> NCO	Y <sup>1</sup> -Y <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	X <sup>1</sup>	X <sup>2</sup>	X <sup>3</sup>	m. p. (°C) (結晶化溶媒)
91	1	4-H <sub>2</sub> NCO	(Me)C=C(H)	Me	2-Br	4-Br	6-Br	248-250 (AcOEt)
92	1	4-H <sub>2</sub> NCO	(Me)C=C(H)	Me	2-Br	4-CF <sub>3</sub>	6-Br	235-237 (Et <sub>2</sub> O)
93	2	5-H <sub>2</sub> NCO	(Me)C=C(H)	Me	2-Br	4-Br	6-Cl	282-284 (AcOEt)
94	2	5-H <sub>2</sub> NCO	(Me)C=C(H)	Me	2-Cl	4-Br	6-Me	255-257 (AcOEt/MeOH)
95	2	5-H <sub>2</sub> NCO	(Me)C=C(H)	Me	2-Br	4-Br	6-Br	287-289 (AcOEt)
96	2	5-H <sub>2</sub> NCO	(Me)C=C(H)	Me	2-Br	4-CF <sub>3</sub>	6-Br	253-255 (AcOEt)
97	1	4-H <sub>2</sub> NCO	(Me)C=C(Me)	Me	2-Br	4-CF <sub>3</sub>	6-H	242-243 (AcOEt)
98	1	4-H <sub>2</sub> NCO	(Me)C=C(Me)	Me	2-Br	4-NMe <sub>2</sub>	6-H	299-301 (AcOEt)
99	1	4-H <sub>2</sub> NCO	(Me)C=C(Me)	Me	2-Cl	4-CF <sub>3</sub>	6-H	232-234 (AcOEt)
100	2	5-H <sub>2</sub> NCO	(Me)C=C(Me)	Me	2-Br	4-CF <sub>3</sub>	6-H	239-240 (AcOEt)
101	2	5-H <sub>2</sub> NCO	(Me)C=C(Me)	Me	2-Br	4-CF <sub>3</sub>	6-H	242-244 (AcOEt)
102	2	5-H <sub>2</sub> NCO	(Me)C=C(Me)	Me	2-Cl	4-CF <sub>3</sub>	6-H	233-235 (AcOEt)
103	1	4-H <sub>2</sub> NCO	(Me)C=C(H)	Me	2-Me	4-Br	6-Me	221-223 (AcOEt)
104	1	4-H <sub>2</sub> NCO	(Me)C=C(H)	Me	2-SMe	4-Br	6-Br	251-253 (Et <sub>2</sub> O)
105	1	4-H <sub>2</sub> NCO	(Me)C=C(H)	Me	2-Br	4-CF <sub>3</sub>	6-H	230-231 (Et <sub>2</sub> O)
106	1	4-H <sub>2</sub> NCO	(Me)C=C(H)	Me	2-Br	4-Br	6-Me	220-222 (AcOEt)
107	1	4-H <sub>2</sub> NCO	(Me)C=C(H)	Me	2-OMe	4-Br	6-Br	257-259 (Et <sub>2</sub> O)
108	1	4-H <sub>2</sub> NCO	(Me)C=C(H)	Me	2-Me	4-Cl	6-Cl	180-182 (Et <sub>2</sub> O)

表 1<sup>1</sup> (續)

Com. No.	Exp. No.	R <sup>1</sup> R <sup>2</sup> NCO	Y <sup>1</sup> -Y <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	X <sup>1</sup>	X <sup>2</sup>	X <sup>3</sup>	m. p. (°C) (結晶化溶媒)
109	1	4-H <sub>2</sub> NCO	(Me)C=C(H)	Me	2-Cl	4-Br	6-Cl	229-230 (Et <sub>2</sub> O)
110	1	4-H <sub>2</sub> NCO	(Me)C=C(H)	Me	2-Br	4-Br	6-H	239-241 (Et <sub>2</sub> O)
111	1	4-H <sub>2</sub> NCO	(Me)C=C(H)	Me	2-Cl	4-CF <sub>3</sub>	6-H	240-242 (Et <sub>2</sub> O)
112	1	4-H <sub>2</sub> NCO	(Me)C=C(H)	Me	2-Cl	4-Br	6-H	237-239 (Et <sub>2</sub> O)
113	1	4-H <sub>2</sub> NCO	(Me)C=C(H)	Me	2-Br	4-Cl	6-H	250-252 (Et <sub>2</sub> O)
114	1	4-H <sub>2</sub> NCO	(Me)C=C(H)	Me	2-Br	4-NMe <sub>2</sub>	6-H	255-257 (Et <sub>2</sub> O)
115	2	5-H <sub>2</sub> NCO	(Me)C=C(H)	Me	2-Me	4-Br	6-Me	232-234 (AcOEt)
116	2	5-H <sub>2</sub> NCO	(Me)C=C(H)	Me	2-SMe	4-Br	6-Br	168-170 (AcOEt)
117	2	5-H <sub>2</sub> NCO	(Me)C=C(H)	Me	2-Br	4-CF <sub>3</sub>	6-H	183-185 (Et <sub>2</sub> O)
118	2	5-H <sub>2</sub> NCO	(Me)C=C(H)	Me	2-Br	4-Br	6-Me	260-262 (AcOEt)
119	2	5-H <sub>2</sub> NCO	(Me)C=C(H)	Me	2-OMe	4-Br	6-Br	233-235 (Et <sub>2</sub> O)
120	2	5-H <sub>2</sub> NCO	(Me)C=C(H)	Me	2-Me	4-Cl	6-Cl	241-243 (Et <sub>2</sub> O)
121	2	5-H <sub>2</sub> NCO	(Me)C=C(H)	Me	2-Cl	4-Br	6-Cl	284-285 (Et <sub>2</sub> O)
122	2	5-H <sub>2</sub> NCO	(Me)C=C(H)	Me	2-Br	4-Br	6-H	227-228 (Et <sub>2</sub> O)
123	2	5-H <sub>2</sub> NCO	(Me)C=C(H)	Me	2-Cl	4-CF <sub>3</sub>	6-H	200-202 (Et <sub>2</sub> O)
124	2	5-H <sub>2</sub> NCO	(Me)C=C(H)	Me	2-Cl	4-Br	6-H	193-195 (Et <sub>2</sub> O)
125	2	5-H <sub>2</sub> NCO	(Me)C=C(H)	Me	2-Br	4-Cl	6-H	223-225 (Et <sub>2</sub> O)
126	2	5-H <sub>2</sub> NCO	(Me)C=C(H)	Me	2-Br	4-NMe <sub>2</sub>	6-H	197-199 (Et <sub>2</sub> O)

表 1<sup>\*)</sup> (続き)

Com. No.	Exp. No.	R <sup>1</sup> R <sup>2</sup> NCO	Y <sup>1</sup> -Y <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	X <sup>1</sup>	X <sup>2</sup>	X <sup>3</sup>	m. p. (°C) (結晶化溶媒)
127	1	4-H <sub>2</sub> NCO	(Me)C=C(Me)	Me	2-Br	4-Br	6-OCF <sub>3</sub>	142-144 (IPE)
128	1	4-H <sub>2</sub> NCO	(Me)C=C(Me)	Me	2-Br	4-OCF <sub>3</sub>	6-Br	212-214 (IPE)
129	1	4-H <sub>2</sub> NCO	(Me)C=C(H)	Me	2-Br	4-Br	6-OCF <sub>3</sub>	229-231 (AcOEt)
130	1	4-H <sub>2</sub> NCO	(Me)C=C(H)	Me	2-Br	4-OCF <sub>3</sub>	6-Br	233-235 (AcOEt)
131	2	5-H <sub>2</sub> NCO	(Me)C=C(Me)	Me	2-Br	4-Br	6-OCF <sub>3</sub>	128-130 (IPE)
132	2	5-H <sub>2</sub> NCO	(Me)C=C(Me)	Me	2-Br	4-OCF <sub>3</sub>	6-Br	231-233 (IPE)
133	2	5-H <sub>2</sub> NCO	(Me)C=C(H)	Me	2-Br	4-Br	6-OCF <sub>3</sub>	221-223 (AcOEt)
134	2	5-H <sub>2</sub> NCO	(Me)C=C(H)	Me	2-Br	4-OCF <sub>3</sub>	6-Br	254-256 (AcOEt)

\* 1 : (表 1 中の表記について) Com. No. = 化合物番号, Exp. No. = 合成に用いた実施例番号, IPE = イソプロピルエーテル.

\* 2 : HCl 塩

\* 3 : NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 2.05 (3H, s), 2.40 (3H, s), 2.49 (3H, s), 2.56-2.72 (2H, m), 2.91 (3H, d, J=6.0 Hz), 3.70 (2H, t, J=5.2 Hz), 4.13-4.26 (2H, m), 5.70-5.88 (1H, m), 6.62-6.73 (1H, m), 7.95 (2H, s).

ESIMS (Pos) m/z : 622 (M+Na)<sup>+</sup>, 624 (M+2+Na)<sup>+</sup>, 626 (M+4+Na)<sup>+</sup>

\* 4 : NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 0.97 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.50-1.64 (2H, m), 2.05 (3H, s), 2.40 (3H, s), 2.49 (3H, s), 2.56-2.73 (2H, m), 3.32 (2H, dd, J=13.6, 6.6 Hz), 3.71 (2H, t, J=5.5 Hz), 4.12-4.27 (2H, m), 5.70-5.83 (1H, m), 6.60-6.72 (1H, m), 7.95 (2H, s).

ESIMS (Pos) m/z : 650 (M+Na)<sup>+</sup>, 652 (M+2+Na)<sup>+</sup>, 654 (M+4+Na)<sup>+</sup>

【表 9】

【0071】

[0072]

- \*5:NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) : 2.06 (3H, s), 2.43 (3H, s), 2.51 (3H, s), 2.68-2.87 (2H, m), 3.76 (2H, t, J=5.4Hz), 4.20-4.35 (2H, m), 6.72-6.88 (1H, m), 7.06-7.63 (5H, m), 7.40-7.58 (1H, m), 7.95 (2H, s).
- ESIMS (Pos) m/z: 684 (M+Na)<sup>+</sup>, 686 (M+2+Na)<sup>+</sup>, 688 (M+4+Na)<sup>+</sup>
- \*6:NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) : 2.05 (3H, s), 2.41 (3H, s), 2.49 (3H, s), 2.52-2.70 (2H, m), 2.90-3.19 (6H, m), 3.74 (2H, t, J=5.5Hz), 4.06-4.20 (2H, m), 5.91-6.02 (1H, m), 7.95 (2H, s).
- ESIMS (Pos) m/z: 636 (M+Na)<sup>+</sup>, 638 (M+2+Na)<sup>+</sup>, 640 (M+4+Na)<sup>+</sup>
- \*7:NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) : 1.80-2.00 (4H, m), 2.05 (3H, s), 2.41 (3H, s), 2.49 (3H, s), 2.58-2.73 (2H, m), 3.43-3.62 (4H, m), 3.72 (2H, t, J=5.4Hz), 4.09-4.20 (2H, m), 6.07-6.17 (1H, m), 7.96 (2H, s).
- ESIMS (Pos) m/z: 662 (M+Na)<sup>+</sup>, 664 (M+2+Na)<sup>+</sup>, 666 (M+4+Na)<sup>+</sup>
- \*8:NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) : 2.05 (3H, s), 2.41 (3H, s), 2.48 (3H, s), 2.52-2.67 (2H, m), 3.53-3.80 (10H, m), 4.06-4.20 (2H, m), 5.92-6.02 (1H, m), 7.96 (2H, s).
- ESIMS (Pos) m/z: 678 (M+Na)<sup>+</sup>, 680 (M+2+Na)<sup>+</sup>, 682 (M+4+Na)<sup>+</sup>
- \*9:NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) : 2.04 (3H, s), 2.41 (3H, s), 2.49 (3H, s), 2.45-2.60 (2H, m), 2.91 (3H, d, J=4.8Hz), 3.68 (2H, t, J=5.6Hz), 4.25-4.35 (2H, m), 5.78-5.92 (1H, m), 6.60-6.70 (1H, m), 7.95 (2H, s).
- ESIMS (Pos) m/z: 622 (M+Na)<sup>+</sup>, 624 (M+2+Na)<sup>+</sup>, 626 (M+4+Na)<sup>+</sup>
- \*10:NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) : 0.96 (3H, t, J=7.5Hz), 1.50-1.66 (2H, m), 2.03 (3H, s), 2.41 (3H, s), 2.49 (3H, s), 2.42-2.60 (2H, m), 3.31 (2H, dd, J=13.9, 6.5Hz), 3.68 (2H, t, J=5.6Hz), 4.25-4.35 (2H, m), 5.72-5.87 (1H, m), 6.58-6.68 (1H, m), 7.95 (2H, s).
- ESIMS (Pos) m/z: 650 (M+Na)<sup>+</sup>, 652 (M+2+Na)<sup>+</sup>, 654 (M+4+Na)<sup>+</sup>
- \*11:NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) : 2.04 (3H, s), 2.43 (3H, s), 2.50 (3H, s), 2.54-2.67 (2H, m), 3.75 (2H, t, J=5.0Hz), 4.36-4.47 (2H, m), 6.72-6.81 (1H, m), 7.08-7.19 (1H, m), 7.28-7.40 (2H, m), 7.46-7.60 (3H, m), 7.95 (2H, s).
- ESIMS (Pos) m/z: 684 (M+Na)<sup>+</sup>, 686 (M+2+Na)<sup>+</sup>, 688 (M+4+Na)<sup>+</sup>
- \*12:NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) : 2.04 (3H, s), 2.41 (3H, s), 2.47 (3H, s), 2.28-2.52 (2H, m), 2.83-3.20 (6H, m), 3.72 (2H, t, J=5.7Hz), 4.18-4.32 (2H, m), 5.92-6.07 (1H, m), 7.95 (2H, s).
- ESIMS (Pos) m/z: 636 (M+Na)<sup>+</sup>, 638 (M+2+Na)<sup>+</sup>, 640 (M+4+Na)<sup>+</sup>
- \*13:NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) : 1.75-2.02 (4H, m), 2.03 (3H, s), 2.41 (3H, s), 2.47 (3H, s), 2.58-2.70 (2H, m), 2.90-3.19 (6H, m), 3.74 (2H, t, J=5.5Hz), 4.06-4.20 (2H, m), 5.91-6.02 (1H, m), 7.95 (2H, s).

【表10】

- s), 2.35-2.55 (2H, m), 3.45-3.65 (4H, m), 3.72 (2H, t, J=5.6 Hz), 4.23-4.3 (2H, m), 6.10-6.20 (1H, m), 7.95 (2H, s).  
 ESIMS (Pos) m/z: 662 (M+Na)<sup>+</sup>, 664 (M+2+Na)<sup>+</sup>, 666 (M+4+Na)<sup>+</sup>  
 \*14: NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2.05 (3H, s), 2.41 (3H, s), 2.46 (3H, s), 2.31-2.50 (2H, m), 3.69 (8H, s), 3.62-3.77 (2H, m), 4.20-4.30 (2H, m), 5.96-6.07 (1H, m), 7.96 (2H, s).  
 ESIMS (Pos) m/z: 678 (M+Na)<sup>+</sup>, 680 (M+2+Na)<sup>+</sup>, 682 (M+4+Na)<sup>+</sup>  
 \*15: NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.83 (6H, s), 1.95 (3H, s), 2.40 (3H, s), 2.50 (3H, s), 2.50-2.65 (2H, m), 3.65 (2H, t, J=6.0 Hz), 3.83 (3H, s), 4.25-4.32 (2H, m), 5.63 (2H, br s), 6.70 (2H, s), 6.71-6.83 (1H, m).  
 ESIMS (Pos) m/z: 420 (M+H)<sup>+</sup>  
 \*16: NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.90 (3H, s), 2.00 (3H, s), 2.39 (3H, s), 2.48 (3H, s), 2.50-2.65 (2H, m), 3.53-3.78 (2H, m), 4.24-4.33 (2H, m), 5.56 (2H, br s), 6.72-6.82 (1H, m), 7.26 (1H, m), 7.42 (1H, m).  
 ESIMS (Pos) m/z: 444 (M+H)<sup>+</sup>

#### 【0073】実施例4

2-アミノ-4,5-ジメチル-1-(2,6-ジブロモ-4-トリフルオロメチルフェニル)ピロール-3-カルボニトリルの合成

4-アミノ-3,5-ジブロモベンゾトリフルオリド5.5g、アセトイン1.9g及びトシル酸34mgをトルエン15mlに溶解し、共沸脱水しながら2.5時間加熱還流した。反応溶液にマロノニトリル1.42gを加え、180℃で濃縮しながら4時間加熱した。反応溶液

に水を加え、クロロホルムで抽出後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル=5:1）にて精製し、放置後結晶化して2-アミノ-4,5-ジメチル-1-(2,6-ジブロモ-4-トリフルオロメチルフェニル)ピロール-3-カルボニトリル1.2gを得た。  
 m.p. 158-161℃

【0074】同様に以下化合物を得た。

2-アミノ-4,5-ジメチル-1-(2,6-ジブromo-4-イソプロピルフェニル)ピロール-3-カルボニトリル

m.p. 205-207°C

2-アミノ-4,5-ジメチル-1-(2,4,6-トリブromoフェニル)ピロール-3-カルボニトリル

m.p. 214-216°C

2-アミノ-4,5-ジメチル-1-(2,4-ジブromo-6-クロロフェニル)ピロール-3-カルボニトリル

m.p. 206-208°C

2-アミノ-4,5-ジメチル-1-(2,4-ジブromo-6-メチルフェニル)ピロール-3-カルボニトリル

m.p. 186-189°C

2-アミノ-4,5-ジメチル-1-(2,4-ジブromo-6-メチルチオフェニル)ピロール-3-カルボニトリル

m.p. 136-138°C

2-アミノ-4,5-ジメチル-1-(2,4-ジブromo-6-フルオロフェニル)ピロール-3-カルボニトリル

m.p. 155-157°C

2-アミノ-4,5-ジメチル-1-(2,4-ジブromo-6-メトキシフェニル)ピロール-3-カルボニトリル

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) ; 1.72(3H, s), 2.07(3H, s), 3.64(2H, br s), 3.82(3H, s), 7.15(1H, d, J=2.0Hz), 7.51(1H, d, J=2.0Hz)

ESIMS (Neg) m/z ; 396(M-H)<sup>-</sup>, 398(M+2-H)<sup>-</sup>, 400(M+4-H)<sup>-</sup>

2-アミノ-4,5-ジメチル-1-(2,4-ジブromo-6-トリフルオロメトキシフェニル)ピロール-3-カルボニトリル

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) ; 1.75(3H, s), 2.06(3H, s), 3.33(2H, br s), 7.56-7.63(1H, m), 7.83-7.91(1H, m)

ESIMS (Pos) m/z ; 474(M+Na)<sup>+</sup>, 476(M+2+Na)<sup>+</sup>, 478(M+4+Na)<sup>+</sup>

2-アミノ-4,5-ジメチル-1-(2,6-ジブromo-4-トリフルオロメトキシフェニル)ピロール-3-カルボニトリル

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) ; 1.79(3H, s), 2.19(3H, s), 3.65(2H, br s), 7.61(2H, s)

ESIMS (Pos) m/z ; 474(M+Na)<sup>+</sup>, 476(M+2+Na)<sup>+</sup>, 478(M+4+Na)<sup>+</sup>

2-アミノ-4,5-ジメチル-1-(2,4-ジブromo-6-トリフルオロメチルフェニル)ピロール-3-カルボニトリル

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) ; 1.74(3H, s), 2.08(3H, s), 3.55(2H, br s), 7.95(1H, d, J=2.0Hz), 8.12(1H, d, J=2.0Hz)

ESIMS (Pos) m/z ; 458(M+Na)<sup>+</sup>, 460(M+2+Na)<sup>+</sup>, 462(M+4+Na)<sup>+</sup>

#### 【0075】実施例5

4-クロロ-2,5,6-トリメチル-7-(2,6-ジブromo-4-トリフルオロメチルフェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジンの合成

1) 2-アミノ-4,5-ジメチル-1-(2,6-ジブromo-4-トリフルオロメチル)ピロール-3-カルボニトリル 1.2g と無水酢酸 0.82g を酢酸 3ml に溶解し、30分間加熱還流した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルにて抽出後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、母液を減圧下濃縮し、粗のN-[3-シアノ-4,5-ジメチル-1-(2,6-ジブromo-4-トリフルオロメチルフェニル)-1H-ピロール-2-イル]アセタミドを得た。ここで得た粗のN-[3-シアノ-4,5-ジメチル-1-(2,6-ジブromo-4-トリフルオロメチルフェニル)-1H-ピロール-2-イル]アセタミドに85%りん酸を3ml 加え、130°Cで0.5時間加熱した。反応溶液に水を加え、クロロホルムにて抽出後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、母液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン-酢酸エチル=1:1)にて精製し、放置後結晶化して2,5,6-トリメチル-7-(2,6-ジブromo-4-トリフルオロメチルフェニル)-3,7-ジヒドロピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン 0.67g を得た。

【0076】NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) ; 1.99(3H, s), 2.43(3H, s), 2.44(3H, s), 7.96(2H, d, J=0.7Hz), 11.56(1H, br s)

ESIMS (Neg) m/z ; 476(M-H)<sup>-</sup>, 478(M+2-H)<sup>-</sup>, 480(M+4-H)<sup>-</sup>

同様に以下化合物を得た。

2,5,6-トリメチル-7-(2,4-ジブromo-6-クロロフェニル)-3,7-ジヒドロピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) ; 1.91(3H, s), 2.20(3H, s), 2.28(3H, s), 8.10(1H, d, J=2.2Hz), 8.18(1H, d, J=2.2Hz), 11.80(1H, br s)

ESIMS (Neg) m/z ; 442(M-H)<sup>-</sup>, 444(M+2-H)<sup>-</sup>, 446(M+4-H)<sup>-</sup>

2,5,6-トリメチル-7-(2,4-ジブromo-6-メチルフェニル)-3,7-ジヒドロピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) ; 1.88(3H, s), 1.90(3H, s), 2.19(3H, s), 2.29(3H, s), 7.74(1H, d, J=2.2Hz), 7.95(1H, d, J=2.2Hz), 11.79(1H, br s)

ESIMS (Neg) m/z ; 422(M-H)<sup>-</sup>, 424(M+2-H)<sup>-</sup>, 426(M+4-H)<sup>-</sup>

2,5,6-トリメチル-7-(2,4,6-トリブromoフェニル)-3,7-ジヒドロピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) ; 1.91(3H, s), 2.20(3H, s), 2.28

(3H, s), 8.20 (2H, s), 11.84 (1H, br s)

ESIMS (Neg)  $m/z$ ; 486 (M-H)<sup>-</sup>, 488 (M+2-H)<sup>-</sup>, 490 (M+4-H)<sup>-</sup>, 492 (M+6-H)<sup>-</sup>.

2,5,6-トリメチル-7-(2,6-ジブromo-4-イソプロピルフェニル)-

3,7-ジヒドロピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm); 1.31 (6H, d, J=7.0 Hz), 1.98 (3H, s), 2.45 (6H, s), 2.95 (1H, sept, J=7.0 Hz), 7.54 (2H, s), 12.18 (1H, br s)

ESIMS (Neg)  $m/z$ ; 450 (M-H)<sup>-</sup>, 452 (M+2-H)<sup>-</sup>, 454 (M+4-H)<sup>-</sup>

【0077】 2,5,6-トリメチル-7-(2,4-ジブromo-6-メチルチオフェニル)-3,7-ジヒドロピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm); 1.88 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.42 (3H, s), 7.51 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.86 (1H, d, J=2.0 Hz), 11.79 (1H, br s)

ESIMS (Neg)  $m/z$ ; 454 (M-H)<sup>-</sup>, 456 (M+2-H)<sup>-</sup>, 458 (M+4-H)<sup>-</sup>

2,5,6-トリメチル-7-(2,4-ジブromo-6-フルオロフェニル)-3,7-ジヒドロピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm); 1.94 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.28 (3H, s), 7.97 (1H, dd, J=8.8, 1.9 Hz), 8.06 (1H, dd, J=3.5, 1.9 Hz), 11.86 (1H, br s).

ESIMS (Neg)  $m/z$ ; 426 (M-H)<sup>-</sup>, 428 (M+2-H)<sup>-</sup>, 430 (M+4-H)<sup>-</sup>

2,5,6-トリメチル-7-(2,4-ジブromo-6-メトキシフェニル)-3,7-ジヒドロピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm); 1.85 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.27 (3H, s), 3.76 (3H, s), 7.57 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.66 (1H, d, J=2.0 Hz), 11.72 (1H, br s)

ESIMS (Neg)  $m/z$ ; 438 (M-H)<sup>-</sup>, 440 (M+2-H)<sup>-</sup>, 442 (M+4-H)<sup>-</sup>.

2,5,6-トリメチル-7-(2,4-ジブromo-6-トリフルオロメトキシフェニル)-3,7-ジヒドロピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm); 1.92 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.28 (3H, s), 7.95-8.02 (1H, m), 8.23-8.30 (1H, m), 11.86 (1H, br s).

ESIMS (Neg)  $m/z$ ; 492 (M-H)<sup>-</sup>, 494 (M+2-H)<sup>-</sup>, 496 (M+4-H)<sup>-</sup>

2,5,6-トリメチル-7-(2,6-ジブromo-4-トリフルオロメトキシフェニル)-3,7-ジヒドロピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm); 1.90 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.28 (3H, s), 8.06 (2H, s), 11.85 (1H, br s)

ESIMS (Neg)  $m/z$ ; 492 (M-H)<sup>-</sup>, 494 (M+2-H)<sup>-</sup>, 496 (M

+4-H)<sup>-</sup>

【0078】 2,5,6-トリメチル-7-(2,6-ジブromo-4-トリフルオロメチルフェニル)-3,7-ジヒドロピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン 0.67 g にオキシ塩化リン 1.3 ml を加え、100℃で0.5時間加熱し、冷却した。反応混合物を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出後、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、母液を減圧下濃縮し、放置後結晶化して4-クロロ-2,5,6-トリメチル-7-(2,6-ジブromo-4-トリフルオロメチルフェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン 0.66 g を得た。

m.p. 202-204℃

【0079】 同様に以下化合物を得た。

4-クロロ-2,5,6-トリメチル-7-(2,6-ジブromo-4-イソプロピルフェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン

m.p. 173-175℃

4-クロロ-2,5,6-トリメチル-7-(2,4,6-トリブromoフェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン

m.p. 216-218℃

4-クロロ-2,5,6-トリメチル-7-(2,4-ジブromo-6-クロロフェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン

m.p. 206-208℃

4-クロロ-2,5,6-トリメチル-7-(2,4-ジブromo-6-メチルフェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン

m.p. 215-217℃

【0080】 4-クロロ-2,5,6-トリメチル-7-(2,4-ジブromo-6-メチルチオフェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン

m.p. 249-251℃

4-クロロ-2,5,6-トリメチル-7-(2,4-ジブromo-6-フルオロフェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン

m.p. 170-172℃

4-クロロ-2,5,6-トリメチル-7-(2,4-ジブromo-6-メトキシフェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm); 2.02 (3H, s), 2.41 (3H, s), 3.75 (3H, s), 7.57 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.74 (1H, d, J=2.0 Hz).

ESIMS (Pos)  $m/z$ ; 458 (M+H)<sup>+</sup>, 460 (M+2+H)<sup>+</sup>, 462 (M+4+H)<sup>+</sup>

4-クロロ-2,5,6-トリメチル-7-(2,4-ジブromo-6-トリフルオロメトキシフェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン

m.p. 148-150℃

4-クロロ-2,5,6-トリメチル-7-(2,6-ジブ

ロモ-4-トリフルオロメトキシフェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン  
m.p. 141-143°C

【0081】実施例6

2-アミノ-4-メチル-1-(2,4-ジブロモ-6-クロロフェニル)ピロール-3-カルボニトリルの合成  
6-クロロ-2,4-ジブromoアニリン5.3gと2-(2-ブromo-1-メチルエチリデン)マロニトリル3.5gの混合物をイソプロパノール10mlとテトラヒドロフラン10mlの混合溶液に溶解した後、120°Cで濃縮しながら2時間加熱した。反応溶液に水を注ぎ、クロロホルムにて抽出後、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、放置後結晶化して2-アミノ-4-メチル-1-(2,4-ジブromo-6-クロロフェニル)ピロール-3-カルボニトリル1.9gを得た。

m.p. 197-199°C

【0082】同様にして以下の化合物を得た。

2-アミノ-4-メチル-1-(2,4,6-トリブromoフェニル)ピロール-3-カルボニトリル

m.p. 208-210°C

2-アミノ-4-メチル-1-(2,4-ジブromo-6-メチルチオフェニル)ピロール-3-カルボニトリル

m.p. 127-130°C

2-アミノ-4-メチル-1-(2,4-ジブromo-6-メトキシフェニル)ピロール-3-カルボニトリル

m.p. 122-125°C

2-アミノ-4-メチル-1-(2,6-ジブromo-4-トリフルオロメチルフェニル)ピロール-3-カルボニトリル

m.p. 178-180°C

2-アミノ-4-メチル-1-(2,4-ジブromo-6-メチルフェニル)ピロール-3-カルボニトリル

m.p. 169-171°C

2-アミノ-4-メチル-1-(2,4-ジブromo-6-トリフルオロメトキシフェニル)ピロール-3-カルボニトリル

m.p. 158-160°C

2-アミノ-4-メチル-1-(2,6-ジブromo-4-トリフルオロメトキシフェニル)ピロール-3-カルボニトリル

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) ; 2.16(3H, d, J=1.1Hz), 3.76(2H, br s), 5.87(1H, d, J=1.1Hz), 7.58(2H, d, J=0.8Hz)

ESIMS (Neg) m/z ; 436(M-H)<sup>-</sup>, 438(M+2-H)<sup>-</sup>, 440(M+4-H)<sup>-</sup>

2-アミノ-4-メチル-1-(2,4-ジブromo-6-トリフルオロメチルフェニル)ピロール-3-カルボニトリル

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) ; 2.12(3H, s), 3.66(2H, br s), 5.8

7(1H, s), 7.92(1H, d, J=2.0Hz), 8.10(1H, d, J=2.0Hz)

ESIMS (Pos) m/z ; 444(M+Na)<sup>+</sup>, 446(M+2+Na)<sup>+</sup>, 448(M+4+Na)<sup>+</sup>

【0083】実施例7

4-クロロ-2,5-ジメチル-7-(2,4-ジブromo-6-クロロフェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジンの合成

1) 2-アミノ-4-メチル-1-(2,4-ジブromo-6-クロロフェニル)ピロール-3-カルボニトリル1.9gと無水酢酸1.48gを酢酸5mlに溶解し、30分間加熱還流した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルにて抽出後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、粗のN-[3-シアノ-4-メチル-1-(2,4-ジブromo-6-クロロフェニル)-1H-ピロール-2-イル)アセタミドを得た。ここで得た粗のN-[3-シアノ-4-メチル-1-(2,4-ジブromo-6-クロロフェニル)-1H-ピロール-2-イル)アセタミドに85%りん酸を8ml加え、130°Cで0.5時間加熱した。反応溶液に水を加え、クロロホルムにて抽出後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン-酢酸エチル=1:1)にて精製し、放置後析出した結晶を酢酸エチルにて洗浄し、2,5-ジメチル-7-(2,4-ジブromo-6-クロロフェニル)-3,7-ジヒドロピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン1.1gを得た。

【0084】NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) ; 2.22(3H, s), 2.31(3H, d, J=1.1Hz), 6.80(1H, d, J=1.1Hz), 8.06(1H, d, J=2.1Hz), 8.14(1H, d, J=2.1Hz), 11.91(1H, br s)

ESIMS (Neg) m/z ; 428(M-H)<sup>-</sup>, 430(M+2-H)<sup>-</sup>, 432(M+4-H)<sup>-</sup>

同様にして以下の化合物を得た。

2,5-ジメチル-7-(2,4-ジブromo-6-メチルフェニル)-3,7-ジヒドロピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) ; 1.96(3H, s), 2.21(3H, s), 2.32(3H, d, J=1.1Hz), 6.75(1H, d, J=1.1Hz), 7.70(1H, d, J=2.1Hz), 7.91(1H, d, J=2.1Hz), 11.86(1H, br s)

ESIMS (Neg) m/z ; 408(M-H)<sup>-</sup>, 410(M+2-H)<sup>-</sup>, 412(M+4-H)<sup>-</sup>

2,5-ジメチル-7-(2,4,6-トリブromoフェニル)-3,7-ジヒドロピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) ; 2.23(3H, s), 2.31(3H, J=1.1Hz), 6.78(1H, d, J=1.1Hz), 8.16(2H, s), 11.90(1H, br s)

ESIMS (Neg) m/z ; 472(M-H)<sup>-</sup>, 474(M+2-H)<sup>-</sup>, 476(M+4-H)<sup>-</sup>, 478(M+6-H)<sup>-</sup>

2,5-ジメチル-7-(2,4-ジブromo-6-メチルチオフェニル)-3,7-ジヒドロピロロ[2,3-d]ピ



## リミジン-4-オン

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) ; 2.21 (3H, s), 2.31 (3H, d,  $J=1.1$  Hz), 2.41 (3H, s), 6.67 (1H, d,  $J=1.1$  Hz), 7.50 (1H, d,  $J=2.1$  Hz), 7.83 (1H, d,  $J=2.1$  Hz), 11.86 (1H, br s)

ESIMS (Neg)  $m/z$  ; 440 (M-H)<sup>-</sup>, 442 (M+2-H)<sup>-</sup>, 444 (M+4-H)<sup>-</sup>

2,5-ジメチル-7-(2,6-ジブプロモ-4-トリフルオロメチルフェニル)-3,7-ジヒドロピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) ; 2.22 (3H, s), 2.33 (3H, d,  $J=1.2$  Hz), 6.84 (1H, d,  $J=1.2$  Hz), 8.31 (2H, d,  $J=0.6$  Hz), 11.94 (1H, br s)

ESIMS (Neg)  $m/z$  ; 462 (M-H)<sup>-</sup>, 464 (M+2-H)<sup>-</sup>, 466 (M+4-H)<sup>-</sup>

2,5-ジメチル-7-(2,4-ジブプロモ-6-メトキシフェニル)-3,7-ジヒドロピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) ; 2.20 (3H, s), 2.29 (3H, d,  $J=1.1$  Hz), 3.74 (3H, s), 6.66 (1H, d,  $J=1.1$  Hz), 7.47 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 7.62 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 11.79 (1H, br s)

ESIMS (Neg)  $m/z$  ; 424 (M-H)<sup>-</sup>, 426 (M+2-H)<sup>-</sup>, 428 (M+4-H)<sup>-</sup>

2,5-ジメチル-7-(2,4-ジブプロモ-6-トリフルオロメトキシフェニル)-3,7-ジヒドロピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) ; 2.41 (3H, s), 2.47 (3H, s), 6.48 (1H, s), 7.51-7.58 (1H, m), 7.82-7.87 (1H, m), 10.64 (1H, br s)

ESIMS (Neg)  $m/z$  ; 478 (M-H)<sup>-</sup>, 480 (M+2-H)<sup>-</sup>, 482 (M+4-H)<sup>-</sup>

2,5-ジメチル-7-(2,6-ジブプロモ-4-トリフルオロメトキシフェニル)-3,7-ジヒドロピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) ; 2.43 (3H, s), 2.48 (3H, s), 6.47 (1H, s), 7.57 (2H, s), 10.62 (1H, br s)

ESIMS (Neg)  $m/z$  ; 478 (M-H)<sup>-</sup>, 480 (M+2-H)<sup>-</sup>, 482 (M+4-H)<sup>-</sup>

【0085】2) 2,5-ジメチル-7-(2,4-ジブプロモ-6-クロロフェニル)-3,7-ジヒドロピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン 1.0 g にオキシ塩化リン 3.2 ml を加え、100℃で0.5時間加熱し、冷却した。反応混合物を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出後、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、母液を減圧下濃縮し、放置後析出した結晶をヘキサン-エーテルで洗浄し、4-クロロ-2,5-ジメチル-7-(2,4-ジブプロモ-6-クロロフェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン 0.76 g を得た。

m.p. 157-159℃

【0086】同様にして以下の化合物を得た。

4-クロロ-2,5-ジメチル-7-(2,4,6-トリブロモフェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン  
m.p. 162-164℃

4-クロロ-2,5-ジメチル-7-(2,4-ジブプロモ-6-メチルチオフェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン

m.p. 203-205℃

4-クロロ-2,5-ジメチル-7-(2,4-ジブプロモ-6-メトキシフェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン

m.p. 175-177℃

4-クロロ-2,5-ジメチル-7-(2,6-ジブプロモ-4-トリフルオロメチルフェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン

m.p. 153-155℃

4-クロロ-2,5-ジメチル-7-(2,4-ジブプロモ-6-メチルフェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン

m.p. 159-161℃

4-クロロ-2,5-ジメチル-7-(2,4-ジブプロモ-6-トリフルオロメトキシフェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン

m.p. 157-159℃

4-クロロ-2,5-ジメチル-7-(2,6-ジブプロモ-4-トリフルオロメトキシフェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) ; 2.54 (3H, d,  $J=1.1$  Hz), 2.68 (3H, s), 6.82 (1H, d,  $J=1.1$  Hz), 7.60 (2H, d,  $J=0.9$  Hz)

ESIMS (Pos)  $m/z$  ; 498 (M+H)<sup>+</sup>, 500 (M+2+H)<sup>+</sup>, 502 (M+4+H)<sup>+</sup>, 504 (M+6+H)<sup>+</sup>

## 【0087】試験例 [CRF 受容体結合実験]

受容体標品としてラット前頭皮質膜を用いた。<sup>125</sup>I 標識リガンドとして<sup>125</sup>I-CRF を用いた。<sup>125</sup>I 標識リガンドを用いた結合反応は、The Journal of Neuroscience, 7, 88 (1987年)に記載された以下の方法で行った。

受容体膜標品の調製：ラット前頭皮質を 10 mM MgCl<sub>2</sub> 及び 2 mM EDTA を含む 50 mM トリス塩酸緩衝液 (pH 7.0) でホモジナイズし、48,000×g で遠心分離し、沈渣をトリス塩酸緩衝液で 1 度洗浄した。沈渣を 10 mM MgCl<sub>2</sub>、2 mM EDTA、0.1% ウシ血清アルブミン及び 100 カリクレインユニット/ml アプロチニンを含む 50 mM トリス塩酸緩衝液 (pH 7.0) に懸濁し、膜標品とした。

CRF 受容体結合実験：膜標品 (0.3 mg タンパク質/ml)、<sup>125</sup>I-CRF (0.2 nM) 及び被験薬を、25℃で2時間反応させた。反応終了後、0.3% ポリエチレンイミンで処理したガラスフィルター (GF/C) に吸引濾過し、ガラスフィルターを 0.01% Triton X-100 を含むリン酸緩衝化生理食塩水で 3 度洗浄した。

洗浄後、濾紙の放射能をガンマカウンターにて測定した。

【0088】1  $\mu$ M CRF存在下で反応を行った時の結合量を、 $^{125}$ I-CRFの非特異結合とし、総結合と非特異結合との差を特異結合とした。一定濃度(0.2 nM)の $^{125}$ I-CRFと濃度を変えた被験薬を上記の条件で反応させることで抑制曲線を得、この抑制曲線から $^{125}$ I-CRF結合を50%抑制する被験薬の濃度

( $IC_{50}$ )を求めた。その結果、100 nM以下の $IC_{50}$ 値を示す代表的化合物は、表1における以下のCom.No.の化合物であった。

Com.No. : 01, 02, 07, 12, 39, 44, 46, 47, 51, 53, 61, 63, 66, 69, 72, 78, 79, 87, 88, 89, 93, 97, 104, 107, 116, 118

# フロントページの続き

(51) Int. Cl. 7	識別記号	F I	テームド (参考)
A 6 1 K 31/52		A 6 1 K 31/52	
A 6 1 P 1/00		A 6 1 P 1/00	
	5/02		5/02
	9/10		9/10
	9/12		9/12
	25/08		25/08
	25/14		25/14
	25/16		25/16
	25/22		25/22
	25/24		25/24
	25/28		25/28
	25/30		25/30
	29/00		29/00
	37/00		37/00
C 0 7 D 207/34		C 0 7 D 207/34	
	211/78		211/78
	473/00		473/00
(72) 発明者 熊谷 利仁	東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内	F ターム (参考)	4C050 AA01 BB04 BB05 BB06 CC08 EE03 EE04 EE05 FF02 GG04 HH04
(72) 発明者 富沢 一雪	東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内		4C054 AA05 CC01 EE38 FF38 4C069 AC07 BA01 BC23 4C086 AA03 CB05 CB06 CB07 CB08 GA07 NA14 ZA05 ZA06 ZA12 ZA16 ZA22 ZA39 ZA42 ZA66 ZB08 ZB11 ZC04 ZC39 ZC42